

新機能創出を目指した分子技術の構築  
平成 25 年度採択研究代表者

H29 年度 実績報告書
-----------------

山東 信介

東京大学大学院工学系研究科  
教授

超高感度化分子技術により実現する巨視的ケミカルバイオロジー

## § 1. 研究実施体制

### (1) 「山東」グループ

- ① 研究代表者: 山東 信介 (東京大学大学院工学系研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・ 長寿命核偏極を実現する分子構造の探索
  - ・ 高感度磁気共鳴分子プローブの開発
  - ・ 個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用
  - ・ 最先端計測技術、分子動態制御技術

## § 2. 研究実施の概要

本研究課題では、生体分子の動的な挙動解析に向け、核偏極を用いた高感度核磁気共鳴 (NMR) 分子センサーに関する研究を進めている。平成 29 年度は、国際共同研究を中心に、開発した核偏極 NMR 分子センサーの生体応用研究を展開するとともに、実応用に向けた核偏極分子センサーの更なる改善を行った。また、より簡便な分子核偏極の実現に向け、固定化触媒を用いたパラ水素核偏極プロセスの構築を進めた。加えて、発展課題として進めている細胞認識分子技術に関し、人為的な細胞膜受容体活性制御への応用を実現した。得られた成果は以下の通りである。

### 1. 長寿命核偏極を実現する分子構造の探索

現在までに、核偏極状態 (= 高感度化状態) を長時間維持できる  $^{13}\text{C}$ 、および  $^{15}\text{N}$  分子構造の探索に成功している。水溶性  $^{15}\text{N}$  核偏極分子に関しては、基本となる分子骨格をもとに、低毒性、かつ生体条件でも核偏極状態を維持できる分子構造を見出していたが、実際の Vivo 条件においても核偏極  $^{15}\text{N}$  NMR シグナルが計測できることが確認できた。生体イメージングに向けた極めて重要な一歩である。

### 2. 高感度磁気共鳴分子センサーの開発

疾病関連酵素であるアラニンアミノペプチダーゼや  $\gamma$  グルタミルトランスペプチダーゼを標的とし、 $^{13}\text{C}$ -アミノ酸をベースとする高感度 NMR 分子センサーの開発を進めてきた。平成 29 年度も国際共同研究を中心に、これら開発した分子プローブの生体での実証実験を進めた。実際に、Vivo 条件下において、核偏極分子プローブが代謝反応を受け、新たなシグナルが生成することが確認された。生体計測に向けた可能性を示す結果を得ることができた。

### 3. 個体応用に向けた機器開発と個体イメージング応用

新たな核偏極分子技術として有機金属触媒とパラ水素を用いた核偏極法開拓に着手している。平成 29 年度は触媒の更なる最適化を行うとともに、実応用に向け不均一触媒系の開発を行った。実際に、有機金属触媒を担持したポリマーを用い、標的分子の核偏極を実現した。

### 【代表的な原著論文】

- 1) Yuki Imakura, Hiroshi Nonaka\*, Yoichi Takakusagi, Kazuhiro Ichikawa, Nesmine R. Maptue, Alexander M. Funk, Chalermchai Khemtong, and Shinsuke Sando\*  
"Rational design of [ $^{13}\text{C}$ ,  $\text{D}_{14}$ ] tert-butylbenzene as a scaffold structure for designing long-lived hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  probes"  
*Chem. Asian J.*, **2018**, *13*, 280–283.